

Impatto del COVID-19 dopo l'inizio della vaccinazione in gruppi di popolazione a rischio, tra cui gli immunocompromessi: Italia 2021-2023

Alberto Mateo Urdiales, Daniele Petrone, Martina Del Manso, Chiara Sacco, Massimo Fabiani, Andrea Cannone, Luigi De Angelis, Emmanouil Alexandros Fotakis, Flavia Riccardo, Patrizio Pezzotti, Antonino Bella

Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

Impact of COVID-19 after the start of vaccination in vulnerable groups, including the immunocompromised: Italy 2021-2023

Introduction

In Italy, the evidence on the impact of COVID-19 on at-risk population groups is limited. This work details the risks of hospitalization and death from COVID-19 among various at-risk categories after the start of vaccination, including the immunocompromised population, in Italy from 2021 to 2023.

Materials and methods

This study utilized data from the Integrated COVID-19 Surveillance to obtain the number of hospitalizations and deaths, and data from the National Registry of COVID-19 Vaccinations to identify at-risk population categories. A record linkage was performed between the two data sources using the tax code as a unique identifier. The following health conditions were considered at risk: immunocompromised, hemodialysis, renal failure, nursing home residents, solid tumors, multiple pathologies, and an "other" at-risk category. The risk of hospitalization and death after vaccination was calculated for each category using a Poisson regression model adjusted for age group, gender, geographic area, and with the number of vaccinated individuals as an offset variable.

Results

The highest risk of hospitalization post-vaccination was observed in hemodialysis patients (Incidence Risk Ratio - IRR = 7.1), followed by those with renal failure (IRR = 3.51) and the immunocompromised (IRR = 3.23). Similarly, the risk of death among the vaccinated was higher for hemodialysis patients (IRR = 8.24), followed by the immunocompromised (IRR = 3.93) and those with renal failure (IRR = 3.26).

Discussion and conclusions

Among the at-risk categories analyzed, the results show that the greatest risk of hospitalization and death from COVID-19 is among those on hemodialysis, those with renal failure, and the immunocompromised. All subjects presenting a risk category, except those in the "other" category, had a higher risk of hospitalization and death from COVID-19 compared to those with no reported risk category. This study represents an initial national-level analysis describing the impact of COVID-19 in terms of risk of hospitalization and death among at-risk population groups.

Key words: COVID-19; immunocompromised; Italy

alberto.mateourdiales@iss.it

Introduzione

A livello globale il COVID-19 ha causato più di 774 milioni di casi e oltre 7 milioni di morti dall'inizio della pandemia, mentre in Europa oltre 279 milioni di casi e più di 2,2 milioni di decessi sono stati attribuiti a COVID-19 (1).

Nel 2022, la riduzione dei ricoveri e della mortalità per COVID-19 è stata attribuita alla disponibilità dei vaccini COVID-19, all'immunità acquisita da SARS-CoV-2, all'attenuata patogenicità virale della variante Omicron e alla maggiore disponibilità di trattamenti efficaci, ad esempio, i monoclonali neutralizzanti e gli antivirali (2).

Esistono gruppi di popolazione che hanno un rischio maggiore di sviluppare complicanze a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 e di avere maggiore probabilità di andare incontro a morte. Tra queste, la popolazione degli immunocompromessi ha un rischio più elevato di gravi esiti da COVID-19, ricoveri ospedalieri prolungati e un aumentato

rischio di morte (3-5). Gli individui possono essere immunocompromessi per ragioni legate a condizioni mediche di base oppure a causa di terapie croniche immunomodulatorie, che alterano la risposta immunitaria (6).

Si stima che circa il 3% degli adulti statunitensi siano immunocompromessi e meno capaci di combattere infezioni da SARS-CoV-2 (3).

In generale, la vaccinazione si è dimostrata efficace nel ridurre i ricoveri ospedalieri e i decessi associati al COVID-19 tra le popolazioni immunocompromesse, in particolare dopo tre o più dosi. Tuttavia, la popolazione immunocompromessa è eterogenea, sia in termini di risposta immunitaria stimolata dal vaccino COVID-19, sia in termini di rischio di COVID-19 grave. Pertanto, è essenziale comprendere l'impatto della vaccinazione e la complessità delle risposte immunitarie di individui immunocompromessi per studiare un piano di offerta vaccinale efficace (6).

Diversi studi riportano l'impatto del COVID-19 su gruppi di popolazione a rischio, ma spesso si tratta di popolazioni di bassa numerosità o estratte da aree territoriali ristrette o riferite a specifiche categorie di rischio. In Italia, a livello nazionale, non esistono studi sui gruppi di popolazione a rischio a causa della difficoltà di stimarli. Gravità, ricovero e decesso hanno riguardato spesso le categorie di popolazione a rischio, ma disporre di queste informazioni può essere molto difficile a causa della mancata disponibilità nei sistemi di sorveglianza.

Il Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19, attivato ad hoc durante la pandemia, prevede la raccolta della categoria di rischio a cui il soggetto appartiene; tuttavia, Regioni/Province Autonome (PA) hanno da subito evidenziato la difficoltà nella raccolta sistematica di tale informazione.

L'obiettivo di questo lavoro è stimare l'impatto del COVID-19 in termini di ospedalizzazione e di decessi in alcune categorie a rischio, tra cui la popolazione immunocompromessa, in Italia dal 2021 al 2023.

Materiali e metodi

Nel presente studio sono state considerate due fonti di dati: la Sorveglianza Integrata COVID-19 e l'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19.

Sorveglianza Integrata COVID-19

In Italia, dal 20 febbraio 2020, con il primo caso autoctono e con il successivo aumento del numero di casi, è stato realizzato il Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 con l'obiettivo di raccogliere i dati individuali di tutte le infezioni di SARS-CoV-2 confermate in laboratorio (7). L'ordinanza 640 della Protezione Civile del 27 febbraio 2020 ha istituito la Sorveglianza Integrata COVID-19 e ha affidato il coordinamento all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (8). Il Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 riceve dalle Regioni/PA i dati individuali dei soggetti risultati positivi al SARS-CoV-2 secondo la definizione di caso. Tale definizione prevedeva, fino al 15 gennaio 2021, un test molecolare positivo effettuato dai laboratori di riferimento regionale; successivamente la definizione è stata estesa anche ai test antigenici.

Le Regioni/PA, utilizzando l'apposita piattaforma web della sorveglianza, inviano i dati riguardanti i soggetti con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio con cadenza giornaliera e, da agosto 2023, settimanale.

Il Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 raccoglie, oltre alle informazioni anagrafiche del caso, anche informazioni su ricovero, dati di laboratorio e alcune caratteristiche cliniche.

Dettagli sul sistema di sorveglianza sono disponibili sul portale EpiCentro dell'ISS (9).

Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19

L'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19 raccoglie le informazioni di tutti i soggetti che hanno ricevuto almeno una dose del vaccino anti COVID-19. Oltre alla dose somministrata vengono raccolte informazioni sul tipo di vaccino e, per ogni somministrazione, la categoria di rischio di appartenenza dell'individuo che ha ricevuto la vaccinazione. La lista delle categorie a rischio è descritta nell'Allegato 2 "Condizioni sanitarie a rischio" del documento sulle "Specifiche Funzionali dell'Anagrafe Nazionale Vaccini" del Ministero della Salute (10). Ogni soggetto che ha ricevuto la vaccinazione è individuato univocamente tramite il codice fiscale.

Categorie di popolazione a rischio

In questo lavoro sono state considerate le seguenti condizioni sanitarie a rischio: immunocompromissione, emodialisi, insufficienza renale, ospite di residenze assistenziali sanitarie (RSA), tumori solidi, molteplici patologie e "altra" categoria a rischio.

In **Tabella 1** sono riportati i codici ICD-9-CM utilizzati nel presente lavoro per definire la categoria degli immunocompromessi.

Tre ulteriori condizioni sanitarie sono state analizzate separatamente, poiché includono una quota di pazienti immunocompromessi, ma anche pazienti immunocompetenti: "emodializzati e uremici cronici di cui si prevede l'ingresso in dialisi e dializzati" (codice ICD-9-CM 39.95), "tumori solidi" (codice ICD-9-CM 140-195) e "insufficienza renale/surrenale cronica" (codici ICD-9-CM 585, 586 e 255).

Oltre agli immunocompromessi, è stato analizzato il rischio di ricovero dopo la vaccinazione in altre due categorie di rischio (presenti nell'anagrafe vaccinale): ospiti in RSA e soggetti con molteplici patologie.

Le altre categorie di rischio riportate nell'anagrafe vaccinale, ma non incluse nelle categorie sopra specificate, sono state raggruppate nella categoria "altra".

Analisi statistica

Sebbene nella scheda epidemiologica del Sistema di Sorveglianza COVID-19 sia stata prevista la raccolta, tra le varie informazioni, anche della categoria di rischio di appartenenza della persona positiva al SARS-CoV-2, le Regioni/PA non sono riuscite a rendere disponibile tale informazione, tranne in una piccola percentuale di casi. Pertanto, l'unica modalità per disporne è stata quella di estrapolarla dall'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19.

Tabella 1 - Codici Anagrafe Nazionale Vaccini, ICD-9-CM e relativa descrizione della categoria degli immunocompromessi

Codice AVN	ICD-9-CM	Descrizione
06	279.8	Deficit del complemento. Altri disordini specificati che riguardano i meccanismi immunitari, Deficit o disfunzione di un singolo fattore del complemento [C1-C9]
07	279.1	Deficit dell'immunità cellulare
08	279.0	Deficit dell'immunità umorale
14	042, 079.53, V08	Infezione da virus della immunodeficienza umana (HIV), Virus della immunodeficienza umana, tipo 2, Stato infettivo asintomatico da virus da immunodeficienza umana (HIV)
22	200-208	Malattie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo). Tumori maligni, definiti o sospetti primari, del tessuto linfatico ed emopoietico
25	41.0	Trapianto del midollo osseo o di cellule staminali ematopoietiche
27	33.5, 37.51, 50.5, 52.8, 55.6	Trapianto d'organo solido (trapianto del polmone, trapianto di cuore, trapianto del fegato, trapianto del pancreas, trapianto renale)
30	-	Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva
33	-	Malattie congenite e acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci
37	279	Malattie autoimmuni immunodeficienze primitive

In questa analisi sono stati inclusi tutti i soggetti che hanno effettuato almeno una dose di vaccino (coorte dei vaccinati) desunti dal flusso dell'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19. Inoltre, sono stati inclusi i ricoverati per COVID-19 registrati al Sistema di Sorveglianza Integrata COVID-19 dal 1° gennaio 2021 (data di disponibilità del vaccino) al 31 dicembre 2023.

Sono stati considerati nel presente lavoro solo i ricoveri successivi alla vaccinazione. I dati di entrambe le fonti sono stati scaricati il 7 febbraio 2024.

Al fine di ottenere il numero di ricoverati e decessi dai dati della Sorveglianza Integrata COVID-19 e le categorie a rischio dai dati dell'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19, è stato effettuato un record linkage utilizzando, come identificatore univoco, il codice fiscale.

L'interoperabilità tra Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19 e Sorveglianza Integrata COVID-19 è garantita dal Decreto-legge 14 gennaio 2021, n. 2 - art. 3 "Disciplina dei sistemi informativi funzionali all'implementazione del piano strategico dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2".

Sono stati calcolati il numero e l'incidenza, grezza e aggiustata per età, di ricoveri e decessi dopo la vaccinazione, stratificando per categoria di rischio. Il rischio di ospedalizzazione e morte dopo la vaccinazione è stato calcolato, in ogni categoria, con un modello di regressione di Poisson con l'ospedalizzazione (o decesso) come variabile dipendente e la categoria di rischio come variabile di esposizione. Il modello è stato

aggiustato per fascia d'età (quinquennale), sesso, macroarea geografica e con il numero di vaccinati come variabile di *offset*.

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Risultati

La **Figura 1** illustra il numero di persone ricoverate per COVID-19 in Italia, nella coorte dei vaccinati e dopo la vaccinazione, per settimana e per periodo della variante prevalente. Si osservano vari picchi di ricoverati attribuibili alle differenti varianti circolanti e prevalenti (Alfa, Delta, e Omicron). Dalla fine del 2021 la variante prevalente è stata la Omicron e le sue sottovarianti. In quest'ultima fase sono state osservate cinque ondate evidenti: fine gennaio 2022, fine marzo 2022, metà luglio 2022, inizio dicembre 2022 e dicembre 2023.

La **Tabella 2** mostra la popolazione dei vaccinati, il numero di persone ricoverate e decedute in Italia nel periodo in studio, dopo aver effettuato il record linkage tra i dati della Sorveglianza Integrata COVID-19, da cui sono state desunte le persone ricoverate, con quelli dell'Anagrafe Nazionale Vaccini COVID-19.

Nel periodo in studio sono state registrate 50.838.792 persone che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti COVID19, di cui 303.350 sono state ricoverate. Si osserva una maggior proporzione di persone di sesso maschile e di età maggiore a 60 anni tra le persone ricoverate e decedute. Si evidenzia, inoltre, una maggiore

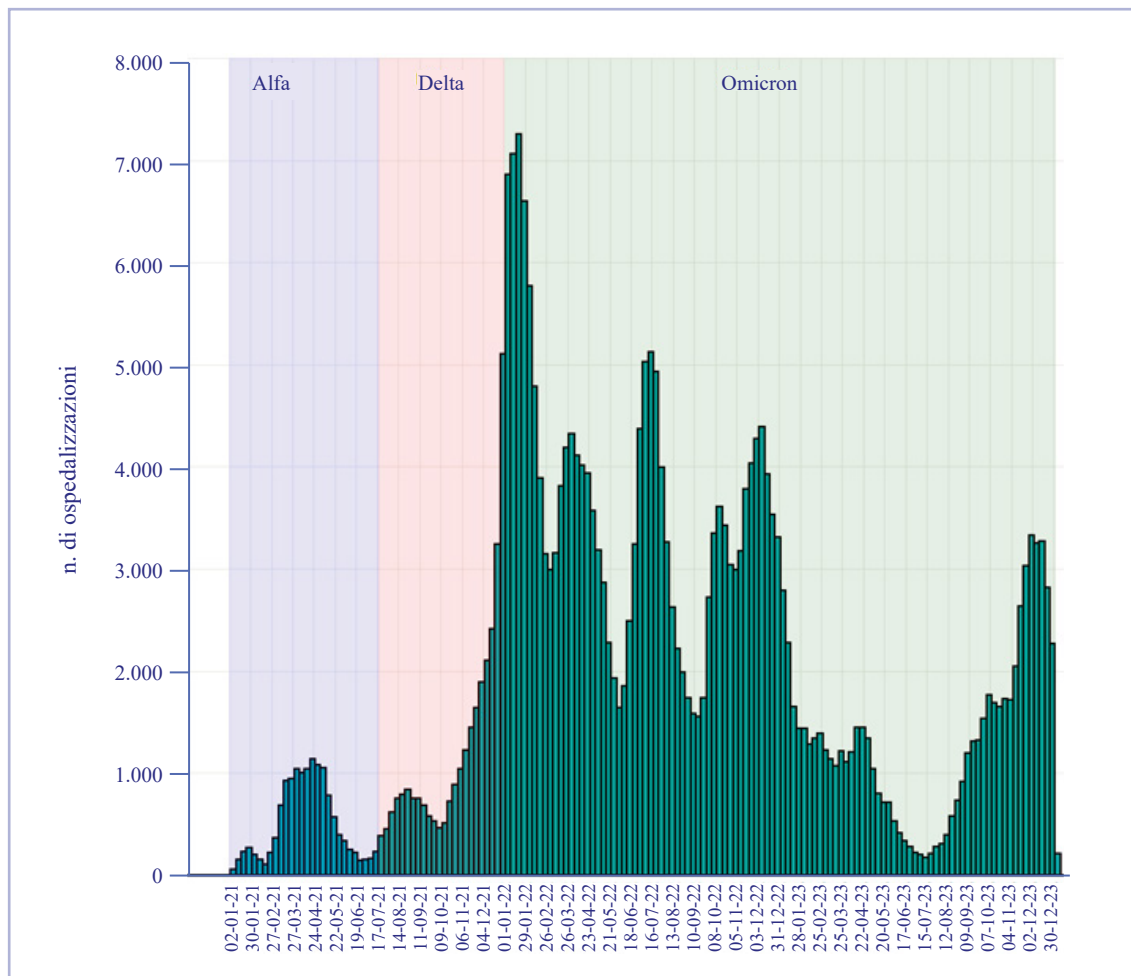


Figura 1 - Numero di persone ricoverate per COVID-19 dopo la vaccinazione nella cortei dei vaccinati, per settimana e per periodo della variante prevalente. Italia, gennaio 2021-dicembre 2023

Tabella 2 - Numero di persone ricoverate e decedute nella coorte di soggetti vaccinati in Italia, per sesso, classe di età e area geografica. Italia, gennaio 2021-dicembre 2023

Variabile	Vaccinati		Ricoverati		Decessi	
	n.	%	n.	%	n.	%
Sesso						
Maschi	24.862.707	48,9	157.239	51,8	23.025	57,0
Femmine	25.976.085	51,1	146.111	48,2	17.540	43,0
Classe d'età						
0-19	4.875.865	9,6	3.541	1,2	7	0,02
20-39	11.577.369	22,8	20.237	6,7	107	0,26
40-59	16.301.890	32,1	33.965	11,2	1.264	3,12
60-79	13.157.750	25,9	105.048	34,6	10.995	27,10
80+	4.925.918	9,7	140.559	46,3	28.192	69,50
Area geografica						
Nord-Ovest	13.819.220	27,2	82.718	27,3	9.083	22,4
Nord-Est	9.772.201	19,2	99.792	32,9	12.233	30,2
Centro	10.132.174	19,9	50.653	16,7	7.867	19,4
Sud	11.618.503	22,8	42.619	14,0	6.970	17,2
Isole	5.377.672	10,6	27.568	9,1	4.412	10,9
Totale	50.838.792		303.350		40.565	

proporzione di ricoverati e di decessi nel Nord-Est, sebbene la proporzione della popolazione dei vaccinati in questa area non sia tra le più alte; situazione inversa nel Sud del Paese, dove la proporzione dei vaccinati è tra le più alte, a fronte di una proporzione più bassa di persone ricoverate e decedute.

Nella **Tabella 3** sono riportati il numero di persone ricoverate, il numero di persone che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti COVID-19, l'incidenza grezza e aggiustata (per 10.000 vaccinati) e il rischio di ricovero in ospedale (Incidence Risk Ratio, IRR) per categoria di popolazione a rischio rispetto alla popolazione senza nessuna categoria riportata.

Nella maggior parte dei vaccinati non è stata riportata alcuna categoria a rischio (n = 36.338.516; 74,5%). Tra le categorie di rischio analizzate, ad esclusione di "molteplici patologie" e di "altra", la più numerosa è quella degli ospiti in strutture RSA (n = 421.482, 0,8%), simile a quella degli immunocompromessi (n = 393.312; 0,8%). Le

due categorie a rischio meno frequenti risultano l'insufficienza renale (n = 49.974; 0,1%) e gli emodializzati (n = 21.351; 0,04%).

Sul totale dei ricoverati (n = 303.350), nel 68,1% non è riportata nessuna categoria a rischio; il 13,8% è rappresentato da coloro che hanno "molteplici patologie", il 5,0% sono ospiti presso RSA e gli immunocompromessi rappresentano il 2,7% dei ricoveri totali nella coorte dei vaccinati.

Nella **Figura 2** è riportata la proporzione percentuale dei ricoverati per COVID-19 di ogni categoria di rischio sul totale dei ricoverati che hanno riportato una categoria di rischio, a esclusione degli ospiti in RSA.

L'incidenza di ricoveri in ospedale, aggiustata per età, più elevata, nella coorte dei vaccinati, è stata osservata tra gli emodializzati (43,21 ricoveri per 10.000 vaccinati; IC 95%: 21,85-64,56), mentre la più bassa tra le persone che riportano la categoria di rischio "altra" (1,5 ricoveri per 10.000 vaccinati; IC 95%: 1,34-1,76).

Tabella 3 - Rischio di ricovero in ospedale dopo la vaccinazione nella coorte dei vaccinati, per categoria di rischio. Italia, gennaio 2021-dicembre 2023

Categoria di rischio	Ricoveri		Vaccinati		Inc. grezza Inc. standard IC 95% per 10.000 vaccinati			IRR ^a	IC 95%
	n.	%	n.	%					
Nessuna	206.544	68,1	36.338.516	71,5	5,68	2,63	2,51-2,75		Riferimento
Emodialisi	1.761	0,6	21.351	0,04	82,48	43,21	21,85-64,56	7,1	6,77-7,44
Insufficienza renale	2.063	0,7	49.974	0,1	41,28	20,45	11,03-29,88	3,51	3,36-3,67
Ospite RSA	15.162	5,0	421.482	0,8	35,97	13,77	11,41-16,13	1,65	1,62-1,68
Immunocompromesso	8.071	2,7	393.312	0,8	20,52	11,97	9,24-14,7	3,23	3,16-3,3
Tumori solidi	4.864	1,6	309.446	0,6	15,72	8,43	5,94-10,93	1,93	1,87-1,98
Molteplici patologie	41.961	13,8	3.884.572	7,6	10,80	5,68	5,1-6,26	1,72	1,7-1,74
Altra	22.924	7,6	9.420.139	18,5	2,43	1,5	1,34-1,76	0,84	0,83-0,85
Totale	303.350		50.838.792						

(a) IRR: Incidence Risk Ratio

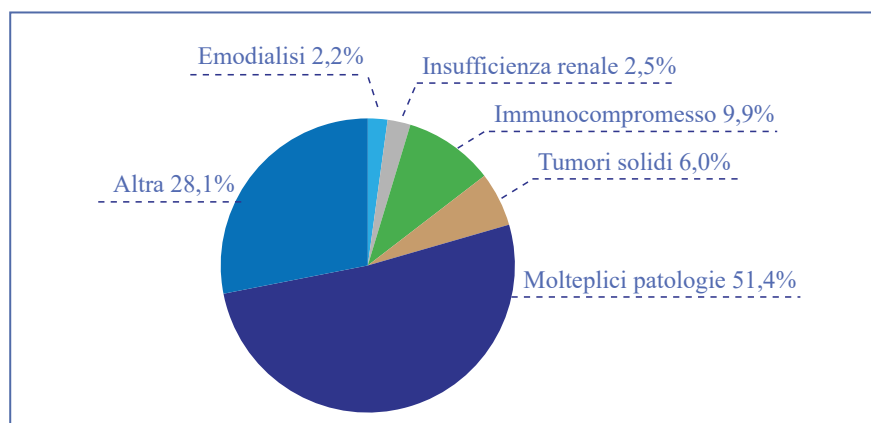


Figura 2 - Proporzione dei ricoverati per COVID-19 tra i soggetti appartenenti alle categorie a rischio (esclusa la categoria "ospite RSA"). Italia, gennaio 2021-dicembre 2023

Il maggior rischio di ricovero dopo la vaccinazione, rispetto alla popolazione vaccinata senza nessuna categoria di rischio, è stato osservato nella categoria degli emodializzati, con un IRR di 7,1 (IC 95%: 6,77-7,44), nelle persone con insufficienza renale (IRR = 3,51; IC 95%: 3,36-3,67) e nei vaccinati immunocompromessi (IRR = 3,23; IC 95%: 3,16-3,3).

Anche i vaccinati con tumori solidi (IRR = 1,93; IC 95%: 1,87-1,98), gli ospiti in RSA (IRR = 1,65; IC 95%: 1,62-1,68) e i vaccinati con molteplici patologie (IRR: 1,72; IC 95% 1,7-1,74) hanno un rischio maggiore di ricovero dopo la vaccinazione rispetto a quelli con nessuna categoria a rischio riportata. I vaccinati con "altra" categoria a rischio riportata hanno un rischio minore di ricovero dopo la vaccinazione (IRR = 0,84; IC 95%: 0,83-0,85) (Tabella 3).

Nella Tabella 4 sono mostrati il numero delle persone decedute, il numero di quelle che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti COVID-19, l'incidenza grezza e aggiustata di decesso (per 10.000 vaccinati) per categoria di rischio e il rischio di decesso (IRR) per categoria di popolazione a rischio rispetto alla popolazione senza nessuna categoria di rischio riportata.

L'incidenza più elevata di decessi nella coorte dei vaccinati, aggiustata per età, è stata osservata tra gli emodializzati (7,45 per 10.000 vaccinati) e nelle persone con insufficienza renale (2,86 per 10.000 vaccinati), mentre la più bassa è stata osservata nelle persone con nessuna categoria a rischio riportata (0,27 decessi per 10.000 vaccinati) e tra quelle con "altra" categoria a rischio (0,07 decessi per 10.000 vaccinati).

Anche il rischio di morte, tra i vaccinati, risulta più elevato tra le persone emodializzate (IRR = 8,24), seguite da quelle immunocompromesse (IRR = 3,93) e con insufficienza renale (IRR = 3,26). I vaccinati con tumori solidi (IRR = 1,99), gli ospiti in strutture RSA (IRR = 1,93) e quelli con molteplici patologie (IRR = 1,87) avevano anche

un rischio maggiore di morire di COVID-19 dopo la vaccinazione rispetto a coloro con nessuna categoria a rischio. I vaccinati con "altra" categoria a rischio avevano invece un rischio minore di morire di COVID-19 dopo la vaccinazione (IRR = 0,66). Tutte le stime del rischio sopra descritte risultano statisticamente significative (p-value < 0,00001).

Nel **Materiale Aggiuntivo (Tabella 1 e Tabella 2)** è riportata l'incidenza standardizzata per età con gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) stratificata per il periodo della variante prevalente sia per i ricoveri che per i decessi.

Discussione e conclusioni

Questo studio evidenzia che per poco meno del 30% dei vaccinati in Italia, tra il 2021 e il 2023, viene riportata almeno una categoria a rischio. Tra i vaccinati le categorie di rischio più frequenti sono: coloro che hanno molteplici patologie (7,6%), gli ospiti nelle RSA (0,8%), gli immunocompromessi (0,8%) e i pazienti con tumori solidi (0,6%).

Nello studio inglese di Rachael A. Evans e colleghi del 2023, gli individui immunocompromessi rappresentano il 3,9% della popolazione presa in esame (2).

Nello studio statunitense di Ketkar A. e colleghi del 2023 si riporta che il 2,7% di una vasta popolazione di 16.873.161 persone è immunocompromessa (3). Nel successivo studio, sempre di Ketkar A. e colleghi del 2024, la prevalenza della popolazione immunocompromessa è pari a 2,9% (11).

Nel presente studio i risultati mostrano che tutti i soggetti che presentano una categoria di rischio, tranne quelli con "altro", hanno un maggior rischio di ospedalizzazione e morte per COVID-19 rispetto a coloro che non hanno nessuna categoria di rischio riportata. In particolare, tra le categorie di rischio analizzate, si osserva che il maggior rischio di ricovero e morte per COVID-19 sia tra persone emodializzate, con insufficienza renale e immunocompromesse.

Tabella 4 - Rischio di decesso dopo la vaccinazione nella coorte dei vaccinati, per categoria di rischio. Italia, gennaio 2021-dicembre 2023

Categoria di rischio	Decessi		Vaccinati		Inc. grezza per 10.000 vaccinati	Inc. standard per 10.000 vaccinati	IC 95%	IRR ^a	p-value
	n.	%	n.	%					
Nessuna	27.024	66,6	36.338.516	71,5	0,74	0,27	0,23-0,3	Rif ^b	Rif ^b
Emodialisi	346	0,9	21.351	0	16,21	7,45	-0,9-15,81	8,24	<0,00001
Insufficienza renale	327	0,8	49.974	0,1	6,54	2,86	-0,45-6,17	3,26	<0,00001
Ospite RSA	3.163	7,8	421.482	0,8	7,50	2,61	1,65-3,57	1,93	<0,00001
Immunocompromesso	1.079	2,7	393.312	0,8	2,74	1,42	0,53-2,31	3,93	<0,00001
Tumori solidi	677	1,7	309.446	0,6	2,19	1,1	0,22-1,97	1,99	<0,00001
Molteplici patologie	6.443	15,9	3.884.572	7,6	1,66	0,76	0,56-0,95	1,87	<0,00001
Altra	1.506	3,7	9.420.139	18,5	0,16	0,07	0,03-0,11	0,66	<0,00001

(a) IRR: Incidence Risk Ratio; (b) Rif: riferimento

Nello studio inglese sopra citato (2) si riporta che la popolazione immunocompromessa rappresenta il 22% di tutti i ricoveri per COVID-19, il 28% dei ricoveri in terapia intensiva per COVID-19 e il 24% dei decessi per COVID-19, nonostante gran parte di questa popolazione (>80%) abbia ricevuto tre dosi di vaccino (2).

Mentre i vaccini sono efficaci e in grado di salvaguardare la maggior parte degli individui immunocompetenti contro il COVID-19 grave, il rischio per gli individui immunocompromessi descritto in questo studio sottolinea la necessità di mettere in atto ulteriori misure preventive contro il COVID-19 in questa popolazione vulnerabile. Una volta ricoverati in ospedale, i pazienti immunocompromessi affetti da COVID-19 presentano un aumento del rischio di ricovero in terapia intensiva o di morte in ospedale, indipendentemente dallo stato vaccinale, rispetto ai pazienti non immunocompromessi (12).

Un limite del presente lavoro è rappresentato dal fatto che tutte le stime di rischio di ricovero e di decesso per categoria di rischio sono state calcolate nella coorte dei vaccinati con almeno una dose. Esiste, infatti, una quota di persone appartenente alle categorie analizzate nel presente studio (ad esempio, immunocompromessi) che sono stati ricoverati o sono deceduti, ma che non sono stati considerati perché non vaccinati. La categoria di appartenenza per ogni soggetto ricoverato o deceduto è stata infatti desunta dall'Anagrafe Nazionale Vaccini.

Questo studio rappresenta un punto di partenza a livello nazionale per descrivere l'impatto del COVID-19 in termini di rischio di ricovero e decesso tra gruppi di popolazione a rischio.

Citare come segue:

Mateo Urdiales A, Petrone D, Del Manso M, Sacco C, Fabiani M, Cannone A, De Angelis L, Fotakis EA, Riccardo F, Pezzotti P, Bella A. Impatto del COVID-19 dopo l'inizio della vaccinazione in gruppi di popolazione a rischio, tra cui gli immunocompromessi: Italia 2021-2023. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(3):27-33.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates. 15/3/2024. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports; ultimo accesso 7/5/2024.
- Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2023;35:100747. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100747
- Ketkar A, Willey V, Pollack M, Glasser L, Dobie C, Wenziger C, et al. Assessing the risk and costs of COVID-19 in immunocompromised populations in a large United States commercial insurance health plan: the EPOCH-US Study. *Curr Med Res Opin* 2023;39(8):1103-18. doi: 10.1080/03007995.2023.2233819
- Abbasi J. Researchers tie severe immunosuppression to chronic COVID-19 and virus variants. *JAMA* 2021;325(20):2033-5. doi: 10.1001/jama.2021.7212
- SeyedAlinaghi S, Abbasian L, Solduzian M, Yazdi NA, Jafari F, Adibimehr A, et al. Predictors of the prolonged recovery period in COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Eur J Med Res* 2021;26(1):41. doi: 10.1186/s40001-021-00513-x
- Antinori A, Bausch-Jurken M. The Burden of COVID-19 in the Immunocompromised Patient: Implications for Vaccination and Needs for the Future. *J Infect Dis* 2023;228(Suppl 1):S4-S12. doi: 10.1093/infdis/jiad181
- Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Vescio MF, Rota MC, Fabiani M, et al. La sorveglianza integrata Covid-19 in Italia: output e attività correlate. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6 Suppl 2):70-80. Italian. doi: 10.19191/EP20.5-6.S2.105
- Italia. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Protezione Civile. Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 27 febbraio 2020, n. 640. Ulteriori interventi urgenti di protezione civile in relazione all'emergenza relativa al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 50 del 28 febbraio 2020*.
- Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Sistema di sorveglianza integrata COVID-19. Ultimo aggiornamento 26/2/2022. www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza; ultimo accesso 7/5/2024.
- Ministero della Salute. Anagrafe Nazionale Vaccini - AVN. Versione 4.5. Marzo 2024. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5067_23_file.pdf; ultimo accesso 7/5/2024
- Ketkar A, Willey V, Glasser L, Dobie C, Wenziger C, Teng CC, et al. Assessing the Burden and Cost of COVID-19 Across Variants in Commercially Insured Immunocompromised Populations in the United States: Updated Results and Trends from the Ongoing EPOCH-US Study. *Adv Ther* 2024;41(3):1075-102. doi: 10.1007/s12325-023-02754-0.
- Turtle L, Thorpe M, Drake TM, Swets M, Palmieri C, Russell CD, et al. Outcome of COVID-19 in hospitalised immunocompromised patients: An analysis of the WHO ISARIC CCP-UK prospective cohort study. *PLOS Med* 2023;20(1):e1004086. doi: 10.1371/journal.pmed.1004086

Materiale aggiuntivo

Tabella 1 - Analisi dei ricoveri per variante

Variante prevalente	Categoria di rischio	Numero ricoveri N (%)	n. vaccinati N (%)	Inc. stand (per 10.000)	(95% CI)
Alfa (B.1.1.7)	Emodialisi	87 (0.6%)	20375 (0.1%)	2.3	(-2.8; 7.3)
	Ospite RSA	1680 (12.3%)	397701 (1.1%)	1.5	(0.7; 2.2)
	Insufficienza renale	88 (0.6%)	46170 (0.1%)	1.0	(-1.2; 3.2)
	Immunocompromesso	217 (1.6%)	360835 (1%)	0.4	(-0.1; 0.9)
	Tumori Solidi	167 (1.2%)	289476 (0.8%)	0.3	(-0.2; 0.8)
	Molteplici patologie	1490 (10.9%)	3605889 (10.2%)	0.2	(0.1; 0.3)
	Nessuna categoria a rischio	8665 (63.5%)	23972810 (68%)	0.1	(0.1; 0.2)
	Altra	1241 (9.1%)	6573339 (18.6%)	0.1	(0.0; 0.2)
Delta (B.1.617.2)	Emodialisi	141 (0.5%)	21224 (0%)	3.6	(-2.7; 9.9)
	Insufficienza renale	167 (0.6%)	49017 (0.1%)	1.9	(-1.1; 4.9)
	Ospite RSA	1549 (5.1%)	414696 (0.9%)	1.4	(0.6; 2.1)
	Immunocompromesso	692 (2.3%)	387291 (0.8%)	1.1	(0.2; 1.9)
	Molteplici patologie	4374 (14.4%)	3842310 (8%)	0.6	(0.4; 0.8)
	Tumori Solidi	334 (1.1%)	305439 (0.6%)	0.6	(-0.1; 1.2)
	Nessuna categoria a rischio	20223 (66.8%)	34290749 (71%)	0.3	(0.2; 0.3)
	Altra	2803 (9.3%)	8976828 (18.6%)	0.2	(0.1; 0.3)
Omicron (e sottovarianti)	Emodialisi	1533 (0.6%)	21351 (0%)	37.5	(17.6; 57.3)
	Insufficienza renale	1808 (0.7%)	49974 (0.1%)	17.7	(9.0; 26.4)
	Ospite RSA	11933 (4.6%)	421482 (0.8%)	11.0	(8.9; 13.2)
	Immunocompromesso	7162 (2.8%)	393312 (0.8%)	10.6	(8.0; 13.1)
	Tumori Solidi	4363 (1.7%)	309446 (0.6%)	7.6	(5.2; 9.9)
	Molteplici patologie	36097 (13.9%)	3884572 (7.6%)	4.9	(4.3; 5.4)
	Nessuna categoria a rischio	177656 (68.5%)	36338516 (71.5%)	2.3	(2.1; 2.4)
	Altra	18880 (7.3%)	9420139 (18.5%)	1.3	(1.1; 1.4)

Tabella 2 Analisi dei decessi per variante

Variante prevalente	Categoria di rischio	n. ricoveri N (%)	n. vaccinati N (%)	Inc. stand (per 10.000)	(95% CI)
Alfa (B.1.1.7)	Ospite RSA	632 (18.8%)	397701 (1.1%)	0.5	(0.1; 1.0)
	Emodialisi	16 (0.5%)	20375 (0.1%)	0.4	(-1.7; 2.5)
	Insufficienza renale	12 (0.4%)	46170 (0.1%)	0.1	(-0.7; 1.0)
	Tumori Solidi	25 (0.7%)	289476 (0.8%)	0.0	(-0.1; 0.2)
	Molteplici patologie	298 (8.9%)	3605889 (10.2%)	0.0	(0.0; 0.1)
	Nessuna categoria a rischio	2227 (66.3%)	23972810 (68%)	0.0	(0.0; 0.0)
	Immunocompromesso	18 (0.5%)	360835 (1%)	0.0	(-0.1; 0.1)
	Altra	133 (4%)	6573339 (18.6%)	0.0	(0.0; 0.0)
Delta (B.1.617.2)	Emodialisi	21 (0.5%)	21224 (0%)	0.5	(-1.7; 2.6)
	Ospite RSA	333 (8%)	414696 (0.9%)	0.3	(0.0; 0.6)
	Insufficienza renale	21 (0.5%)	49017 (0.1%)	0.2	(-0.7; 1.1)
	Immunocompromesso	81 (1.9%)	387291 (0.8%)	0.1	(-0.1; 0.4)
	Molteplici patologie	724 (17.3%)	3842310 (8%)	0.1	(0.0; 0.2)
	Tumori Solidi	39 (0.9%)	305439 (0.6%)	0.1	(-0.1; 0.3)
	Nessuna categoria a rischio	2826 (67.6%)	34290749 (71%)	0.0	(0.0; 0.0)
	Altra	135 (3.2%)	8976828 (18.6%)	0.0	(0.0; 0.0)
Omicron (e sottovarianti)	Emodialisi	289 (0.9%)	21351 (0%)	6.1	(-1.4; 13.7)
	Insufficienza renale	279 (0.9%)	49974 (0.1%)	2.4	(-0.6; 5.4)
	Ospite RSA	2112 (6.7%)	421482 (0.8%)	1.8	(1.0; 2.6)
	Immunocompromesso	931 (3%)	393312 (0.8%)	1.2	(0.4; 2.0)
	Tumori Solidi	592 (1.9%)	309446 (0.6%)	1.0	(0.1; 1.8)
	Molteplici patologie	5108 (16.3%)	3884572 (7.6%)	0.6	(0.4; 0.8)
	Nessuna categoria a rischio	20834 (66.5%)	36338516 (71.5%)	0.2	(0.2; 0.2)
	Altra	1163 (3.7%)	9420139 (18.5%)	0.0	(0.0; 0.1)